UNIVERSITÉ DE GENÈVE
CLINIQUE DE MÉDECINE INTERNE

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur G. BICKEL

Directeur de Thèse : Dr H. DUBOIS-FERRIÈRE
Privat-docent de Médecine Interne

L'AGRANULOCYTOSE MÉDICAMENTEUSE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Daniel M. SEFTEL

DE

ALBANY, NEW YORK (U.S.A.)

THÈSE N° 2270

AMBILLY-ANNEMASSE
IMPRIMERIE FRANCO-SUISSE
1954

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
CLINIQUE DE MÉDECINE INTERNE

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur G. BICKEL

Directeur de Thèse : Dr H. DUBOIS-FERRIÈRE
Privat-docent de Médecine Interne

L'AGRANULOCYTOSE MÉDICAMENTEUSE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Daniel M. SEFTEL

DE

ALBANY, NEW YORK (U.S.A.)

THÈSE N° 2270

AMBILLY-ANNEMASSE
IMPRIMERIE FRANCO-SUISSE
1954

La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur Georges BICKEL, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 11 Août 1954.

Le Doyen : Fernand CHATILLON.

THÈSE N° 2270



A LUCIENNE

Nous désirons exprimer ici notre reconnaissance au Professeur Georges Bickel, Professeur de la Clinique de Médecine Interne, qui nous a fait l'honneur de présider à cette thèse, et qui, de plus, a facilité notre travail en nous permettant de travailler dans la Clinique de Médecine Interne.

Nos vifs remerciements et notre gratitude vont au Docteur Henri Dubois-Ferrière, privat-docent, qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé dans son élaboration.

L'AGRANULOCYTOSE MEDICAMENTEUSE

Sous le nom d'agranulocytose, W. SCHULTZ a décrit en 1922 une maladie caractérisée par l'association d'une nécrose des muqueuses à la disparition presque complète des leucocytes neutrophiles dans le sang aussi bien que dans la moelle osseuse, maladie ne s'accompagnant ni d'anémie ni d'hémorragie, ni de passage dans le sang de leucocytes anormaux, d'étiologie inconnue et d'évolution régulièrement fatale.

Le syndrome décrit par SCHULTZ s'est révélé être tout à fait exceptionnel car le plus souvent l'aplasie médullaire ne porte pas uniquement sur la série granulocytaire, mais elle intéresse simultanément, à des degrés divers, les autres lignées hématopoïétiques. En effet, le plus souvent l'agranulocytose se complique d'une anémie de type aplastique et parfois d'une thrombopénie. Au degré le plus fort l'atteinte des 3 séries hématopoïétiques conduit à la panmyélophtisie, avec aplasie médullaire totale.

C'est seulement douze ans après l'article initial de SCHULTZ qu'on put établir clairement que ce qu'on appelle l'agranulocytose primaire est presque toujours consécutive à une thérapeutique médicamenteuse (17). Jusqu'à il y a quelques années, c'était l'aminopyrine qui provoquait la plupart des cas d'agranulocytose pure, c'est-à-dire une agranulocytose sans pancytopénie concomitante (6) (18).

Après la découverte de ces faits, les Etats-Unis ont pris des mesures et ont retiré du marché tous les médicaments contenant de l'aminopyrine. Le résultat fut une diminution considérable de l'incidence de l'agranulocytose. Cependant. en Europe et particulièrement en France, il existe encore des centaines de médicaments associés à l'aminopyrine qui sont fabriqués par des industries pharmaceutiques et des pharmaciens individuels. Pourtant, pendant la dernière décade il y a eu une augmentation des cas d'agranulocytose due à l'introduction d'une quantité de médicaments dont a pu démontrer l'action dépressive sur la myélopoïèse. Parmi ces médicaments, nous citerons les sulfamidés, les sels d'or, le dinitrophénol, les composés de l'arsenic organique, l'hydantoïne, le thiouracil et autres dérivés de la thiourée. Plus récemment encore, pendant ces dernières années, on a décrit des cas

d'agranulocytose provoqué par la Chloromycétine, la Butazolidine, la Pyribenzamine (tripelennamine), le Pronestyl (amide de la procaïne) et l'amithiazone (thiosemicarbazone). Nous reparlerons plus loin de certains de ces médicaments. Quant aux barbituriques, la plupart des auteurs ne pensent pas qu'ils provoquent l'agranulocytose.

En ce qui concerne les médicaments contenant de l'aminopyrine, nous nous arrêterons spécialement à l'Irgapyrine (Geigy) qui est utilisé en Europe occidentale. Il s'agit d'une solution composée de 15 % de Butazolidine (3,5 dioxy-1.2 diphenil-4-n-butylpyrazolidine) et de 15 % de diméthylamino-phényl-diméthylpyrazolone. L'étude pharmacologique des concentrations sanguines avec détermination séparée des constituants de l'Irgapyrine a donné des valeurs de pyramidon dépassant 1 mg.% pendant 2 à 8 heures après administration i. v. et pendant 12 heures après injection i. m. Pour le dérivé Pyrazolidinique GI 3871, de fortes concentrations atteignant 5 à 8 mg. % sont décelables pendant 48 heures après injection i. m. Lors d'injections quotidiennement renouvelées, il ne se produit pas d'accumulation. On a pu constater une faible teneur sanguine en diméthylaminoantipyrine pendant quelques heures et une teneur considérablement plus élevée en GI 3871 (constituant pyrazolidinique de l'Irgapyrine) (27). Au point de vue de l'effet chimique, l'Irgapyrine peut être considéré comme un excellent antirhumatismal doué d'une triple action : antiphlogistique, analgésique et antipyrétique. L'effet analgésique est remarquablement régulier; il se manifeste dès la 1re ou 2me injection et il se maintient pendant 24 à 48 heures conformément aux courbes de concentration sanguine. L'effet anti-inflammatoire s'exprime par la décongestion des articulations tuméfiées, la régression des altérations inflammatoires et des troubles subjectifs et objectifs qu'elle détermine (10). Quoique la valeur analgésique et la rareté des effets secondaires soient appréciables, il faut tenir compte du danger d'une agranulocytose pouvant succéder à tout traitement à l'aminopyrine.

E. G. van Heusden (31) a signalé en 1952, deux cas d'agranulocytose, plusieurs cas d'exanthèmes médicamenteux et, chez la plupart des patients, une chute de l'hémoglobine, consécutifs au traitement à l'Irgapyrine. Quelques auteurs ont également signalé l'apparition des ulcères hémorragiques dans le système digestif suivant une thérapeutique par l'Irgapyrine.

Nous avons l'occasion de présenter deux cas d'agranulocytose dont un cas d'agranulocytose récidivante-fatale, consécutifs à l'administration de quelques dragées d'Irgapyrine.

1er *CAS : Mme L..., née le 18. 3. 99, ouvrière d'usine.*

En 1942, la malade, dans le but de calmer de violentes céphalées, prend 4 « cachets du Dr. Faivre » dont chacun contient 15 cgr. d'antipyrine. Quinze jours après, elle entre à la clinique thérapeutique de Genève en raison d'une stomatite ulcéreuse, accompagnée d'une fatigue extrême, de courbatures, de tachycardie et d'une fièvre élevée. A l'examen, l'état général est très atteint. On constate sur les deux gencives de multiples ulcérations à fond sanieux, sans réaction ganglionaire locale. L'examen morphologique du sang révèle une anémie normochrome de 3.100.000 globules rouges ainsi qu'une leucopénie de 3.200 globules blancs par mm^3. La formule leucocytaire comporte 94 lymphocytes et 6 monocytes % en *absence de tout élément polynucléaire.*

La ponction sternale donne un myélogramme pauvre en éléments nucléés. Pour 1000 cellules on compte 18 myéloblastes, 8 promyélocytes et 2 myélocytes, d'ailleurs altérés. Il n'existe aucun polynucléaire granulocyte.

La malade reçoit, en l'espace de 18 jours, des transfusions de sang quotidiennes, des injections intramusculaires de nucléotides de pentose, d'extraits hépatiques et 89 grammes de Cibazol (sulfathiazol) à raison de 6 grammes par jour.

Pendant exactement 2 semaines l'agranulocytose sanguine demeurera absolue. Ce n'est qu'à partir du 13me jour du traitement que les premiers éléments polynucléaires segmentés réapparurent dans le sang. Environ une semaine plus tard, les ulcérations gingivales étaient cicatrisées et la guérison pouvait être considérée comme complète. Une leucopénie modérée avec neutropénie relative persista cependant durant plusieurs mois. On recommande instamment à la malade de ne jamais prendre des médicaments contenant de l'aminopyrine (2).

Un mois avant son entrée actuelle à l'hôpital, malgré les avertissements donnés auparavant de ne jamais prendre aucun médicament contenant de l'aminopyrine, la patiente, sur le conseil d'une amie, prend 2 comprimés d'Irgapyrine, parce qu'elle souffre de vagues douleurs rhumatismales. Dans l'heure qui suit l'ingestion du médicament, il se déclare des phénomènes d'intolérance (frissons et vomissements bilieux). La malade s'alite quelques jours. Deux semaines après, elle présente une stomatite ulcéreuse et une vulvite avec sécrétion purulente. C'est dans cet état qu'elle entre à la Clinique Médicale de l'hôpital le 29 septembre 1953.

L'examen des systèmes cardio-vasculaires-respiratoires, digestifs et nerveux ne présente rien de particulier — la température est élevée. On trouve des ulcérations dans la région bucco-pharyngée. L'examen d'urine révèle des traces d'albumine, la présence d'urobiline et des cylindres granuleux. Le diagnostic qui était obscur ne pouvait être éclairci que par le frottis sanguin qui a démontré une agranulocytose nette. Le nombre de globules rouges était normal. Il y avait 8.350 globules blancs dont 98,5 % lymphocytes avec sidération complète des neutrophiles segmentées et non-segmentées. Dix-neuf examens de la série blanche furent pratiqués pendant le séjour à l'hôpital (fig. 1). Il

FIG. 1. — *Globules blancs*
(*Cas 1 : Mme L...*)

	Leucocytes totaux	Neutrophiles non seg. (%)	Neutrophiles seg. (%)	Eosinophiles (%)	Basophiles (%)	Monocytes (%)	Lymphocytes (%)	Plasmocytes (%)
29 Sept.	8.350					0,5	98,5	1
2 Oct.	5.450					1-5	98,5	—
3 Oct.	4.100					8	90,5	1,5
5 Oct.	6.000					24	74	2
6 Oct.	2.600					18	77,5	4,5
7 Oct.	3.800					32-5	62	5,5
8 Oct.	2.450					32-5	62	5,5
9 Oct.	3.450					55	44	1
10 Oct.	3.850					36	63,5	—
12 Oct.	2.450					40-5	38	1,5
13 Oct.	3.400					63	37	—
14 Oct.	2.000					48,5	51,5	—
15 Oct.	2.900					48	49	3
16 Oct.	2.800					39	53	8
17 Oct.	2.600					55	38	7
19 Oct.	2.500					69	29	7
20 Oct.	3.700					49	49	2
21 Oct.	2.800	1	3			40	52	4
22 Oct.	5.600	5	1			59	39	3

est intéressant à noter que seul le 18me examen, 22 jours après l'entrée à l'hôpital, a démontré quelques neutrophiles dans le sang ainsi qu'une diminution du nombre des lymphocytes. Le 2 octobre, une ponction sternale était faite et a démontré la pré-

sence de 0,5 % de myéloblaste et une sidération complète des neutrophiles (Fig. 2).

FIG. 2. — *Fonction médullaire*

(*Cas 1 : M^{me} L...*)

	2 oct.	3 oct.	6 oct.	9 oct.	21 oct.	*normaux*
Cell. du Recticulum :						
Macrophages		0,5	0,5	0,5	0,5	*0,1*
Plasmocytaire	3,5	8	11	30	15,5	*2*
Lymphoïdes	1	11	12	36	8	*5*
Petites Lymphoïdes		29,5	28,5	66	—	—
Proérythroblastes						
Erythroblastes :						
Basophiles	1,5	4	5	7,5	15	*5*
Polychromes	3	1	1	0,5	0,5	*9*
Oxyphiles	8,5	6	3	5,5	4	*16*
Myéloblastes	0,5	1,5	1,5	0,5	1	*1*
Promyélocytes			1,5			
Promyélocytes jeunes		1	1,5	2	3,5	*4*
Myélocytes demi-mûres		6	3,5	3,5	2,9	*6*
Myélocytes mûres					1,6	*7*
Métamyélocytes					10,5	*7*
Neutrophiles non seg.					16	*41*
Neutrophiles seg.					4	*17*
Eosinophiles						—
Basophiles					0,5	*0-1*
Monocytes	1,5	6,5	8,5	10,5	2	*2*
Lymphocytes	93	85	85	83,5	17,5	*11*
Mégacaryocytes / Thrombocytes	toujours normaux					

La patiente est traitée par 100 mg de cortisone par jour (10 jours) et des administrations consécutives de pénicilline 1.000.000 unités/jour (17 jours), streptomycine (10 jours) et terramycine 1 ½ gm. (5 jours) ainsi que des transfusions journalières (400 cc.) de sang frais. Trois semaines après l'entrée, apparitions progressives d'œdèmes malléolaires et lombo-sacrés. Des nécroses punc-

tiformes se conglomérant et formant des phlyctènes apparaissent dans le dos et sur les fesses. Le 26me jour du séjour à l'hôpital, elle fait un collapsus soudain qui entraîne l'exitus.

Autopsie : Hémorragie de la surrénale gauche (responsable du collapsus terminal), moëlle riche en promyélocytes pathologiques. Ulcérations des organes génitaux externes, de la marge anale; multiples abcès du dos, pétéchies à la peau; muguet très important de l'épiglotte de l'œsophage, formant une couenne épaisse et pavée.

En résumé, il s'agit d'un cas d'agranulocytose récidivante due à la composante aminopyrinique de l'Irgapyrine. Il faut souligner, comme le montrent les tableaux des globules blancs et des ponctions sternales que la patiente était en voie de réparation de son agranulocytose et qu'elle présentait dans les derniers jours une récupération lente de la myélopoïèse. La mort ne fut pas due directement à l'agranulocytose mais à l'une de ses nombreuses complications ; dans ce cas particulier à une hémorragie de la surrénale.

2me CAS : Monsieur H..., né en 1870.

Arthrose des deux hanches depuis 1918. Depuis quelques années, il souffre de bronchite chronique. Il a souvent les pieds froids et violacés. Il souffre de claudication intermittente. Autrefois, légers œdèmes mœlléolaires. Nycturie 1 à 2 fois.

Environ 12 jours avant son entrée à l'hôpital, le malade prend 8 comprimés d'*Irgapyrine* (répartis sur 5 à 6 jours) et de l'Optalidon (barbiturique, caféïne, Pyrazolon). Peu de temps après, toux fréquente, fatigue anorexie. Il ne sort plus se promener. Six jours plus tard, frissons, inconscience et délire. Le jour suivant, fièvre, incontinence d'urine et des matières ; courbatures. Il reçoit de la pénicilline et une préparation digitale (cédinalid). Les jours suivants, il se produit une légère amélioration, mais la fièvre reste élevée et le malade est un peu désorienté.

Le 9 novembre 1953, le patient entre à la clinique médicale de l'hôpital. Les examens montrent un homme asthénique et amaigri, fiévreux et présentant une bronchite chronique. Les divers systèmes ne révèlent rien de particulier. Pourtant à la face antérieure de l'avant-bras gauche, il y a une infiltration douloureuse avec érythème des tissus, douleurs fortes à l'extension passive du bras. La formule sanguine, à l'entrée, montre une anémie de 3.860.000 mm^3.*Les globules blancs étaient 890 mm^3 avec 6 neu-*

trophiles, 27 monocytes, et 64 lymphocytes (Fig. 3). Malheureusement, une numération complète des globules blancs n'a plus

FIG. 3. — *Globules blancs*
(*Cas 2 : M. H...*)

	Leucocytes totaux	Neutrophiles non seg. (%)	Neutrophiles seg. (%)	Monocytes (%)	Lymphocytes (%)	Plasmocytes (%)
9 Nov.	890	5	1	27	64	3
10 Nov.	511	—	—	—	—	—
13 Nov.	4.050	28,5	28	15,5	26.5	1,5
14 Nov.	5.100	22	43	14	16	1
18 Nov.	5.950	39,5	52	3,5	5	—
20 Nov.	5.100	27,5	47	10	14	1,5
22 Nov.	4.150	28,5	37	12,5	21,5	—
12 Déc.	10.650	11	55,5	12,5	19	2

FIG. 4. — *Fonction médullaire*
(*Cas 2 : M. H...*)

	10 nov.	12 déc.	*normaux*
Cell. du Recticulum :			
Macrophages	2	—	*0,1*
Plasmocytaires	31	2	*2*
Lymphoïdes	152 (3mitose)	9	*5*
Proérythroblastes	1	0,5	—
Erythroblastes			—
Basophiles	20	0,5	*5*
Polychrome	26	1,5	*9*
Oxyphiles	57	2,5	*16*
Myéloblastes	0	0,5	*1*
Promyélocytes	—	—	—
Promyélocytes jeunes	18	2	*4*
Myélocytes demi-mûres	19	2,5	*6*
Myélocytes mûres	14	8	*7*
Métamyélocytes	3	5,5	*7*
Métamyélocytes non seg.	11	—	*41*
Neutrophiles	—	—	—
Neutrophiles seg.	1	25,5	*17*
Eosinophiles	—	—	—
Basophiles	—	0,5	*0,1*
Monocytes	1	1,5	*2*
Lymphocytes	33	5	*11*
Mégacaryocytes	présents	présents	

été faite jusqu'au 13 novembre. L'examen pratiqué ce jour-là a démontré une augmentation brusque des neutrophiles et une baisse des monocytes et lymphocytes. Une ponction sternale faite le 10 novembre a révélé un chiffre anormal de la lignée des neutrophiles avec une absence complète des myéloblastes (Fig. 4).

Le malade est traité avec le sérum physiologique, 150 mg cortisone par jour, régime sans sel. La tuméfaction de l'avant-bras gauche est chaude, un peu douloureuse. Pas de ganglions axillaires palpables. Peu à peu la tuméfaction atteint la taille d'une noix. On ponctionne : on ne retire que quelques amas granuleux mêlés de sang. Douze jours après son entrée, la température est de 38° et il y a une éruption érythémateuse ponctiforme de la paroi thoracique postérieure. On cesse les antibiotiques pendant 24 heures. Il y a des œdèmes des parties déclives; un enduit purulent rétro-amygdaleux gauche. Le jour après, la température tombe légèrement et l'état général s'améliore. Le 21me jour d'hospitalisation, le malade se lève. Après quelques jours, on reprend la pénicilline 2 × 500.000 et la streptomycine (2 × 0,5) et de nouveau, après 24 heures, la température remonte. On cesse la pénicilline mais on continue la streptomycine et la température revient à la normale. Il s'agit donc d'une réaction à la pénicilline. Une ponction sternale faite le 12 décembre, montre une récupération presque normale des chiffres de la lignée des neutrophiles. Evolution vers la guérison.

En résumé, il s'agit d'un cas d'agranulocytose à l'Irgapyrine qui a évolué favorablement. A noter que ce malade présentait des phénomènes d'intolérance à la pénicilline.

Les deux observations que nous avons rapportées, montrent toutes deux qu'une dose relativement faible d'Irgapyrine (2 dragées dans le premier cas et 8 dans le second), a été capable chez des sujets précédemment sensibilisés à l'aminopyrine de déclencher une agranulocytose dont l'évolution fut fatale dans le premier cas alors que la guérison est survenue assez rapidement chez le second malade.

D'après les statistiques faites par DISCOMBE (4), l'agranulocytose survient chez environ 0,8 % des patients en cas d'administration régulière d'aminopyrine. Dans une population qui peut obtenir de l'amidopyrine sans restriction, il y aura 2 à 5 cas d'agranulocytose par million d'habitants; si en plus, on encourage l'emploi de l'amidopyrine, le nombre de cas peut atteindre des proportions plus élevées.

Tout ceci n'empêche pas un grand nombre de médecins de prescrire souvent de l'amidopyrine. Ils sont d'avis que l'amido-

pyrine, soit sans adjonction, soit associée aux barbituriques, constitue l'analgésique le plus puissant après les opiacés. Ils attirent l'attention sur le fait que l'amidopyrine est vendue sans restriction en France, en Belgique, en Allemagne et en Suisse, d'où ils déduisent qu'elle ne peut pas être très dangereuse et que les craintes exprimées à ce sujet au Danemark, en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis sont exagérées.

Les gens intéressés dans le commerce de l'amidopyrine ont émis l'hypothèse que ce sont des impuretés contenues dans certaines fournées d'amidopyrine qui provoquent l'agranulocytose. D'autres incriminent les barbituriques qui sont souvent associés à l'amidopyrine, ignorant ainsi la démonstration de MADISON et SQUIER (1934), de PLUM (25) et d'autres; ces auteurs ont décrit de graves leucopénies avec fièvre et prostration après administration de 0,2 à 0,5 gr. d'aminopyrine à des patients ayant eu auparavant une agranulocytose causée par cette substance. On a aussi émis l'hypothèse qu'il n'y a de l'agranulocytose que chez des patients dont la moëlle osseuse est atteinte d'une infection chronique. Cela paraît possible, mais le problème reste entier pour le médecin. En effet, l'infection étant une cause fréquente de douleurs, un analgésique qui lèse gravement la moëlle est à rejeter, que cette dernière soit atteinte ou non d'une infection préalable.

Enfin, certains pensent que les Anglo-Saxons seraient d'une race particulièrement prédisposée à l'agranulocytose. Si nous passions par-dessus les difficultés pour définir l'Anglo-Saxon, cette hypothèse serait assez alléchante et on pourrait trouver facilement des preuves en sa faveur.

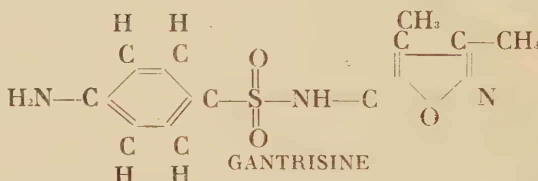
Passons rapidement en revue les accidents dûs à quelques médicaments autres que l'Irgapyrine.

On a mentionné la chloromycétine comme cause d'agranulocytose, particulièrement parmi les enfants. VOLINI, GREENSPAN, EHRLICH et d'autres (32) ont publié 3 cas dont 2 d'enfants en dessous de 14 ans. Deux de ces enfants avaient contracté une typhoïde et le troisième une brucellose. Après administration de 44 gr. de chloromycétine pendant 17 jours environ, une leucopénie s'installe malgré une amélioration clinique notable. Les niveaux absolus et relatifs des granulocytes accusent une chute uniforme plus notable que celles qu'on observe généralement dans la typhoïde et la brucellose. Dans les trois cas, on note une agranulocytose relative et absolue de la moelle avec un arrêt de la maturation. Un arrêt de la thérapeutique à la chloromycétine est immédiatement suivi d'une élévation soudaine des

granulocytes et des leucocytes. Gill (9) a aussi communiqué deux cas d'agranulocytose chez des enfants après traitement à la chloromycétine.

On a vu des agranulocytoses, même fatales, après administration prolongée d'antihistaminiques. Roos (29) a signalé un cas d'agranulocytose fatale après administration intermittente de néo-antergan pendant une période de deux ans, pour traiter un œdème de Quincke. Hilker (13), Cahan, Meilman et Jacobson (5), ont publié des cas d'agranulocytose après administration de 150 mg. de Pyribenzamine (Chlorhydrate de Tripelennamine) par jour pendant 3 semaines environ, pour traiter une urticaire (3).

La plupart des sulfamidés sont susceptibles de provoquer de l'agranulocytose; parmi les dérivés les plus récents, la Gantrisine, récemment mise sur le marché et employée fréquem-



GANTRISINE

ment a provoqué un certain nombre d'agranulocytose. Hagerman et Franzblau (12) rapportent un cas de pyélite chronique due à une hypertrophie prostatique traitée de façon discontinue par 4 gr. de Gantrisine par jour pendant une période de quatre mois. On administra la Gantrisine pendant 24 jours, puis on reprit le traitement après deux mois pour le cesser pendant une semaine. La reprise du traitement pour la troisième fois provoqua une agranulocytose. Lazarus et Schwarz (19) rapportent huit cas de granulocytopénie due à la Gantrisine.

C'est un fait connu que les composés de l'arsenic, les sels d'or et le thiouracil peuvent donner naissance à une agranulocytose. Pollard (26) a présenté un cas de thyroïtoxicose traité par du méthylthiouracil pendant une année. Le traitement avait été arrêté puis repris après un retour des symptômes en administrant 600 mg. de méthylthiouracil par jour. Une agranulocytose avec tous ses symptômes apparût 21 jours plus tard, amenant une issue fatale. Gubbay (11) a aussi publié deux cas d'agranulocytose après seulement sept jours de traitement au méthylthiouracil à raison de 600 mg. par jour. Ce rapport de Gubbay n'est pas en accord avec celui de Moore qui conclut que la période de granulocytopénie et de leucopénie maximales ne s'étend que

de la quatrième à la huitième semaine après le début du traitement au méthyl-thiouracil. Mais il est possible que dans le cas qui nous occupe, le dosage joue un certain rôle dans le processus de sensibilisation. Les symptômes toxiques sont plus fréquents quand un traitement au thiouracil est appliqué pour la deuxième ou la troisième fois et ils ont tendance à se manifester à un stade plus précoce du traitement. Ils apparaissent rarement avant le septième jour du traitement et dans 80 % des cas ils se manifestent au cours des six premières semaines. MOORE a trouvé que l'incidence de l'agranulocytose était de 1,74 % et que le taux de mortalité n'excède pas 0,5 %. On s'accorde généralement sur le fait que le propyl-thiouracil est le médicament le plus inoffensif de ce groupe sans être tout à fait exempt de danger. BEEBE, PROPP et d'autres (1) ont en effet rapporté un cas d'agranulocytose fatale au cours d'un traitement avec le propyl-thiouracil.

INOUYI, MILLAR et TOWNSEND (14) ont décrit un cas d'agranulocytose due à une traitement prolongé au Pronestyl (amide de la procaïne) pour insuffisance cardiaque. Depuis, il a été démontré que si le Pronestyl est un médicament très utile pour le traitement des arythmies cardiaques, il faut cependant considérer la possibilité d'une agranulocytose en cas de traitement d'entretien prolongé.

La Butazolidine (3,5-dioxo- 1,2-diphényl- 4 - n - butylpyrazolidine) a été mise en vente ces dernières années. C'est une substance dont la structure est semblable à celle de l'amidopyrine. Quoique les observations faites jusqu'à présent n'indiquent pas que la Butazolidine soit trop dangereuse, il n'y a pas de doute que certaines précautions doivent être prises pendant son administration et que certaines contre-indications doivent être posées. Le British Medical Journal est d'avis qu'il ne faut pas dépasser la dose de 0,6 gr. par jour. KIELY et STICKNEY (16) rapportent deux cas de patients traités à la Butazolidine pour polyarthrite chronique évolutive. Un des patients est atteint d'agranulocytose après 7 semaines de traitement totalisant une administration de 30 gr. de phénylbutazone. Le deuxième patient prit de la 4-amino-antipyrine pendant 2 mois (1200 mg. par jour) jusqu'à l'apparition de tous les symptômes de l'agranulocytose. La cessation de l'administration du médicament amène dans les deux cas la guérison après traitement approprié. Le British Medical Journal rapporte encore 3 cas à issue fatale dûs à la Butazolidine en 1952-1953. Cependant, il est intéressant de citer les observations de RECHENBERG (28) qui laisse espérer que la Butazolidine ne présente pas les risques d'agranulocytose

médicamenteuse. Il a étudié l'action de la Butazolidine sur trois cas qui avait fait une agranulocytose à la dipyrine. Aucun de ces trois cas ne montra une modification de la formule leucocytaire à la Butazolidine, tandis que la dipyrine et quelques-uns de ses dérivés provoquèrent une granulocytopénie ou une agranulocytose.

Nous aimerions maintenant parler du mécanisme de l'agranulocytose produit par les produits mentionnés ci-dessus. Les deux cas que nous avons présentés et les rapports de différents auteurs sur les accidents dûs à certains médicaments réaffirment le caractère allergique de l'agranulocytose médicamenteuse.

En 1934 déjà, MADISON et SQUIER (21) ont démontré que l'agranulocytose médicamenteuse était une affection allergique. Depuis, NIXON, ECHERT et HOLMES (23) ont réussi certaines expériences très intéressantes concernant la désensibilisation vis-à-vis des phénomènes allergiques provoqués par certains sulfamidés. Au cours de leurs expériences, ils persistèrent dans l'administration de Sulfodiazine, malgré la présence d'agranulocytose médicamenteuse. Ils obtinrent ainsi la désensibilisation de leurs patients avec un renversement de la granulocytopénie. Par la suite, PARK (24) réussit à obtenir une désensibilisation complète dans des cas de neutropénie due aux sulfamidés. Pourtant ces expériences n'étaient pas confirmées par beaucoup d'auteurs (15), (20), (30), notamment BICKEL et DUBOIS-FERRIÈRE (2). Chez un sujet ayant antérieurement présenté une agranulocytose grave par le Dagénan, ils ont provoqué expérimentalement deux récidives typiques par l'administration à huit jours d'intervalle de 0,50 gr. et 0,30 gr. du même médicament. La récidive s'accompagna chaque fois d'un frisson et d'une ascension thermique brutale aux environ de 39° avec disparition complète des granulocytes du sang en moins de huit heures.

Des faits semblables ont été signalés dans la littérature et les cas rapportés ci-dessus indiquent la nature allergique de la fièvre médicamenteuse et de la neutropénie. L'expérience nous montre que des effets toxiques considérables peuvent être produits par l'administration de petites doses expérimentales après avoir cessé, pendant un certain laps de temps, l'administration du médicament nocif.

Les réactions allergiques apparaissent après un certain intervalle pendant lequel l'individu est sensibilisé. Ceci correspond bien aux relations de temps que nous avons notées dans nos deux cas et dans ceux des auteurs cités. DOAN a montré que deux semaines sont nécessaires pour la maturation du myéloblaste,

c'est-à-dire pour la transformation en polynucléaire neutrophile mûr. Dameshek et Colmes (7) ont trouvé que l'agranulocytose maximale se situe entre douze heures et deux semaines après l'administration d'aminopyrine. Plum (25) a aussi trouvé que le nombre de granulocytes atteint au minimum entre 1 à 18 jours après la dernière administration d'aminopyrine.

Analysant de près la physio-pathogenèse de l'agranulocytose médicameuteuse, deux possibilités nous paraissent probables :

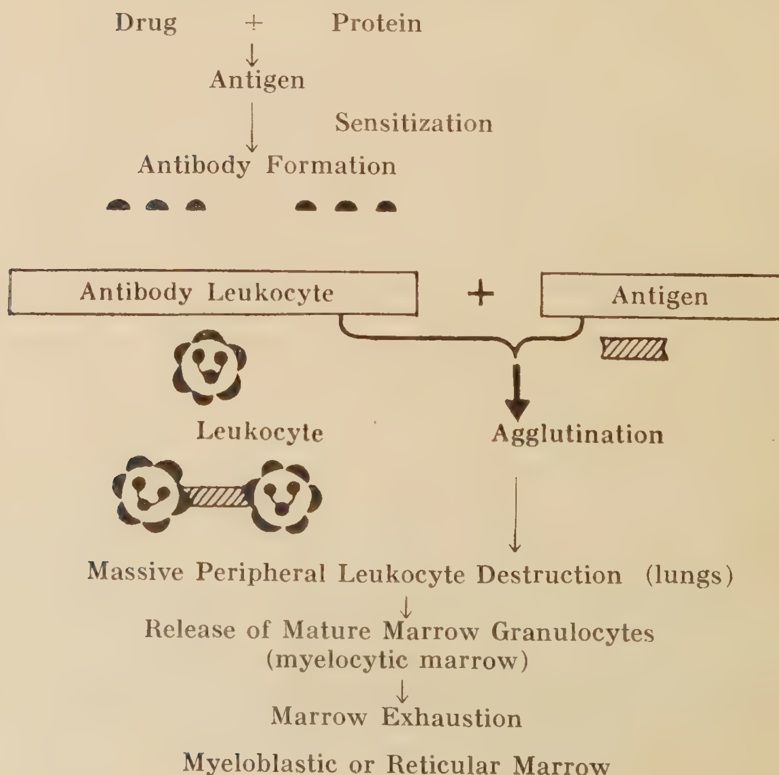
1) L'atteinte « centrale » ou primaire de la moëlle osseuse qui par une intoxication quelconque aboutit à une destruction des myélocytes et promyélocytes causant dans les cas sévères l'apparition d'une moelle réticulo-lympho-plasmocytaire.

2) L'autre mécanisme, exposé plus récemment, préconise une atteinte « périphérique » ou immuno-agranulocytose. En 1952, Moeschlin et Wagner ont publié des observations en supposant que l'agranulocytose, tant du type anaphylactique (aminopyrine) que du type infectieux (pneumonie atypique à virus) est due à une agglutination et à une destruction des granulocytes en circulation. Dernièrement, Moeschlin et collaborateurs (22) ont démontré d'après leurs expériences sur les animaux qu'une destruction excessive leucocytaire périphérique peut aboutir à une agranulocytose accompagnée de modifications dans la moëlle osseuse. Par des injections intra-cardiaques d'un sérum anti-leucocytaire qui est capable de produire une agglutination leucocytaire in vitro, ils ont provoqué une leucopénie passagère, la moëlle osseuse ne manifestant qu'une légère hyperactivité associée à la disparition des cellules mûres segmentées et une déviation nette à gauche dans le sang périphérique après la réapparition des leucocytes. Dans ces frottis de moelle, une destruction cellulaire n'était pas démontrée. Il paraît donc que le sérum antileucocytaire agit au moyen d'une destruction périphérique des leucocytes et que la moëlle osseuse était seulement secondairement touchée par un épuisement exagéré. Donc, en présence de la forme légère d'une leucopénie ou la destruction périphérique est d'une courte durée, il ne faut pas s'attendre à trouver un grand changement dans la moelle. Cependant, si une destruction leucocytaire se continue pendant une période prolongée par l'absorption répétée du médicament responsable dans le cas d'agranulocytose allergique, une image différente de la moëlle osseuse est produite. On voit alors une déviation nette à gauche avec un excès de cellules genre basophiles. Dans ce cas, Moeschlin a trouvé que ces nombreuses cellules sont des myélocytes

immatures accompagnés d'une augmentation du nombre des promyelocytes et des myeloblastes. Il paraît que si ce besoin périphérique pour des leucocytes continue pour une certaine durée, il résulterait une aplasie de la moëlle par épuisement. MOESCHLIN compare la moelle osseuse de l'immunoagranulocytose à l'aplasie des éléments érythroblastiques trouvés dans une réaction hémolytique sévère; quelques-unes de ces réactions montrent une augmentation remarquable de la destruction érythrocytaire avec une réticulocytose de 13 % à 14 % avant qu'une dépression des érythroblastes en ait résulté. Des cas analogues à ces aplasies se voient en présence de thrombocytopénie aiguë sévère ou à la suite d'une augmentation des mégacaryocytes immatures. Une disparition complète des mégacaryocytes peut survenir.

La conception de MOESCHLIN de l'agranulocytose périphérique est démontrée de la meilleure façon par le tableau (fig. 5).

FIG. 5. — **IMMUNOAGRANULOCYTOSIS**
(D'après Moeschlin S., *Acta Haematologica,* 1954, *11,* 73.)



Il existe un parallélisme avec des divers mécanismes des autres immunocytopénies comme par exemple les anémies hémolytiques acquises ainsi que les purpuras thrombocytopéniques acquises et idiopathiques.

L'insuccès du traitement est sujet à discussion. Il fut un temps où la mortalité était de 70 à 90 % et avant qu'on connût l'étiologie médicamenteuse de la maladie, les rechutes étaient fréquentes. Avec l'introduction de nombreux produits leucopoiétiques, la mortalité tomba à 35-50 %. La mort était due à la septicémie, la pneumonie, aux hémorragies par suite de nécrose et à des infections de toutes sortes. Souvent il y eut des exitus même après le début de l'amélioration hématologique. Il était devenu clair que le facteur de guérison le plus important était selon toute probabilité la capacité du patient de résister à l'infection secondaire au manque de granulocytes. En effet, la fonction granulopoiétique était généralement restaurée après cessation de l'administration du médicament en cause. Le temps qui s'écoule jusqu'à ce que la moelle puisse de nouveau fournir des granulocytes aux tissus est critique. Ces considérations ont amené DAMESHEK et WOLFSON (8) ainsi que BICKEL et DUBOIS-FERRIÈRE (2) à suggérer l'emploi des sulfamidés pour le traitement des agranulocytoses. Après leurs rapports, on signala de nombreux succès du traitement. Puisque les sulfamidés pouvaient eux-mêmes provoquer de la neutropénie, on les a remplacés par les antibiotiques.

Depuis quelques années, à l'action antiinfectieuse des antibotiques qui permettent aux malades de survivre et de surmonter la menace de complications infectieuses jusqu'au jour où la granulocytopoièse reprend, on a associé l'administration de cortisone. La cortisone est donnée avec l'idée que, l'agranulocytose étant une réaction allergique, la cortisone interpose son action entre l'allergène médicamenteux et le récepteur médullaire. L'interruption du « cercle vicieux » devant permettre une plus rapide restauration de la myélopoièse.

Avec la meilleure connaissance et le dépistage plus précoce de la maladie, les antibiotiques et la cortisone ont causé un renversement du taux de mortalité de 80 %. C'est donc à environ 80 % de guérisons qu'on assiste maintenant quel que soit le facteur étiologique. La plupart des praticiens emploient encore des agents leucopoïétiques pour traiter leurs patients, particulièrement dans les cas graves. Il est douteux que ces produits, comme

les nucléotides de la pentose, les extraits du foie, l'extrait de moelle osseuse jaune, aient beaucoup d'effet. Il faut s'attendre à des résultats peu satisfaisants si la moelle a subi un dommage assez important pour empêcher la myélopoïèse plus ou moins définitivement. La nature de l'infection secondaire, l'état antérieur de la santé, l'âge, la capacité de résister aux agents infectieux quand le patient est démuni de sa défense granulocytaire, sont autant de facteurs qui jouent un rôle dans le pronostic.

CONCLUSION

L'agranulocytose médicamenteuse semble être un phénomène allergique, se manifestant après sensibilisation préalable, apparaissant après des semaines, des mois, et même des années en cas de nouvelle administration du médicament. La capacité de sensibilisation vis-à-vis d'une certaine substance chimique synthétique varie beaucoup d'un individu à l'autre. C'est pour cela qu'il y aura une grande variation dans le temps d'exposition à une certaine substance, avant que la sensibilisation ait lieu. Deux mécanismes possibles de l'agranulocytose médicamenteuse ont été discutés. La conception « centrale » met en cause une atteinte primaire de la moelle osseuse due à une allergie ou à une intoxication connue, par exemple la chloromycétine, les sels d'or, le thiouracil et l'arsenic. L'autre mécanisme fait intervenir une agglutination leucocytaire périphérique. Les changements dans la moelle osseuse sont alors secondaires et dépendent de la capacité de la moelle à compenser dans une mesure plus ou moins grande les demandes fonctionnelles exagérées.

Au cours de cet exposé, nous avons présenté plusieurs faits qui tendent à démontrer la nature allergique de l'agranulocytose provoquée par plusieurs médicaments en vente actuellement. Nous avons montré que nous pouvons aussi classer dans cette catégorie l'Irgapyrine, un dérivé de l'aminopyrine.

Il y aura sensibilisation et par conséquent agranulocytose aussi longtemps qu'on emploiera de l'aminopyrine. De nos jours, on rencontre l'agranulocytose due à l'aminopyrine surtout dans les cas où le médecin, prescrivant une certaine spécialité, ne réalise pas qu'elle contient de l'aminopyrine. Le danger réside en ceci que le médecin ne dispense pas les médicaments lui-même et qu'il oublie facilement leur composition une fois qu'il les a essayés et trouvés efficaces.

BIBLIOGRAPHIE

1. BEEBE R. T., PROPP S., McCLINTOCK J. C., VERSACI A. : *Agranulocytosis during treatment of toxic goiter with propyl-thiouracil.* Annals Int. Med., 1951, *34*, 1035.
2. BICKEL G. et DUBOIS-FERRIERE H. : *Agranulocytose et traitement sulfamidé.* Revue Médicale Suisse Romande, 1943, *63*, 130.
3. BLANTON W. B. et ŒVEUS M. E. : *Granulocytopoenia due probably to Pyribenzamine.* J. A. M. A., 1947, *134*, 454.
4. BRITISH MEDICAL JOURNAL : *Agranulocytosis caused by Amidopyrine.* 1952, *1*, 477.
5. CAHAN A. M., MEILMAN E., JACOBSON B. M.: *Agranulocytosis following Pyribenzamine.* New England J. Med., 1949, *241*, 865.
6. COVNER A. H. et HALPERN S. L. : *Fatal agranulocytosis.* New England J. Med., 1950, *242*, 49.
7. DAMESHEK W. et COLMES E. : *Effect of drugs in production of agranulocytosis with particular reference to amidopyrine sensitivity.* J. Clin. Investigation, 1936, *15*, 85.
8. DAMESHEK W. et WOLFSON L. E. : *Preliminary report on treatment of agranulocytosis with sulfathiozole.* A. M. J. M. Sc., 1942, *203*, 819.
9. GILL P. F. : *Agranulocytosis following chloromycetin.* M. J. Australia, 1950, *1*, 768.
10. GSELL O. et MULLER W. : *Thérapeutique parentérale du rhumatisme et des infections par l'Irgapyrine.* Schweiz. Med. Wschr., 1950, *80*, 310.
11. GUBBAY E. R. : *Thiouracil agranulocytosis.* Canadian M. J., 1950, *62*, 282.
12. HAGERMAN D. D. et FRANZBLAU S. A. : *Gantrisin granulocytopoenia.* J. A. M. A., 1951, *147*, 1657.
13. HILKER A. W. : *Agranulocytosis from Tripelennamine hydrochloride.* J. A. M. A., 1950, *143*, 741.
14. INOUYE M., MILLAR F., TOWNSEND J. H. : *Agranulocytosis following maintanance dosage of Pronestyl.* J. A. M. A., 1951, *147*, 652.
15. KENNEDY P. C. et FINLAND M. : *Fatal agranulocytosis from sulfathiozole.* J. A. M. A., 1941, 116, 295.
16. KIELY J. M. et STICKNEY J. M. : *Agranulocytosis caused by phenylbutazone and 4 amino antipyrine.* Mayo Clinic, 1953, *28*, 341.
17. KRACKE R. R. et PARKER F. P. : *Relationship of drug therapy to agranulocytosis.* J. A. M. A., 1935, *105*, 960.
18. LANCET : *Agranulocytosis due to amidopyrine.* 1935, *1*, 14.

19. LAZARUS J. A. et SCHWARZ L. H. : *A clinical study of a new sulfonamide in the treatment of urinary tract infections.* J. Urology, 1949, *61*, 649.

20. LEVIN M. et BETHELL F. H. : *Fatal granulocytopoenia developing during the administration of sulfadiazine.* Univ. Hosp. Bull. Arm Arbor, 1942, *8*, 30.

21. MADISON F. W. et SQUIER T. L.: *Etiology of Primary Granulocytopenia.* J. A. M. A., 1934, *102*, 755.

22. MOESCHLIN S., MEYER H., ISRAELS L. G. et TARR-GLOOR E. : *Experimental Agranulocytosis its production through Leukocyte Agglutination by Antileukocytic Serum.* Acta Hæmatologica, 1954, *11*, 73.

23. NIXON N., ECKERT J. F., HOLMES K. B. : *Desensitization with sulfanilamide therapy.* Am. J. M. Sc., 1943, *206*, 713.

24. PARK R. G. : *Pathogenesis of Sulphonamide neutropenia.* Lancet, 1944, *1*, 404.

25. PLUM P. : *Clinical and experimental investigations in agranulocytosis.* Lewis, London, 1937.

26. POLLARD A. B. : *Fatal thyroid crisis complicating toxic agranulocytosis during thiouracil therapy.* Lancet, 1951, *1*, 388.

27. PULVER T.: *Über Irgapyrin ein neues antirheumaticum und analgeticum blutkonzentration und synergistische wirkung bei pyrazolderivaten.* Schweiz Med. Wschr., 1950, *80*, 30.

28. RECHENBERG H. K. : *Untersuchungen über Butazolidin und Irgapyrin in ihren Beziehungen zur Agranulozytose.* Acta Hæmatologica, 1953, *9*, 354.

29. ROOS G. : *Agranulocytose mortelle causée par l'emploi prolongé de Neoantergan.* Presse Médicale, 1950, *58*, 448.

30. SPAIN A. W. : *Agranulocytosis following chemotherapy with small dosage.* Brit. Med. Journ., 1940, *1*, 930.

31. VAN HEUSDEN E. G. : *L'Irgapyrine.* Ned. Tschr. Geneesk, 1952, *96*, 2, 213.

32. VOLINI I. F., GREENSPAN F., EHRLICH L. et Al. : *Hemopoetic changes during administration of chloromycetin.* J. A. M. A., 1950, *142*, 1933.